

⑲ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication :

2 573 071

à utiliser que pour les
commandes de reproduction

⑫ N° d'enregistrement national :

85 16852

⑬ Int Cl⁴ : C 07 C 91/06; A 61 K 31/135.

⑭

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑮ Date de dépôt : 14 novembre 1985.

⑯ Priorité : ES, 14 novembre 1984, n° 537 634.

⑰ Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPi « Brevets » n° 20 du 16 mai 1986.

⑱ Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑲ Demandeur(s) : Société dite : *ESPECIALIDADES LATI-
NAS MEDICAMENTOS UNIVERSALES, SA (ELMU, SA).*
— ES.

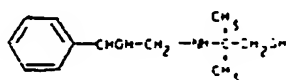
⑳ Inventeur(s) : Fernando Montoro, José Calatayud et Ma-
nuel Luna.

㉑ Titulaire(s) :

㉒ Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

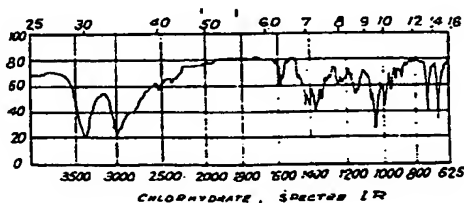
㉓ N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-amino-2-phényl-1-éthanol utile notamment comme anti-inflammatoire, et son
procédé de préparation.

㉔ L'invention a pour objet le N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-
éthyl)amino-2-phényl-1-éthanol de formule :



et sa préparation.

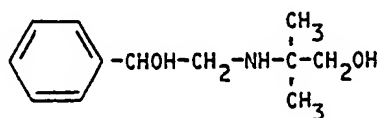
Applications : médicament anti-inflammatoire.



FR 2 573 071 - A1

La présente invention a pour objet un nouvel amino-alcool, son procédé de préparation et les médicaments le contenant.

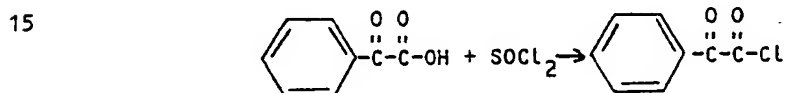
L'invention concerne en particulier le N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-amino-2-phényl-1-éthanol qui répond à la
5 formule développée suivante :



On obtient le composé selon l'invention par un
10 procédé comportant les trois étapes suivantes :

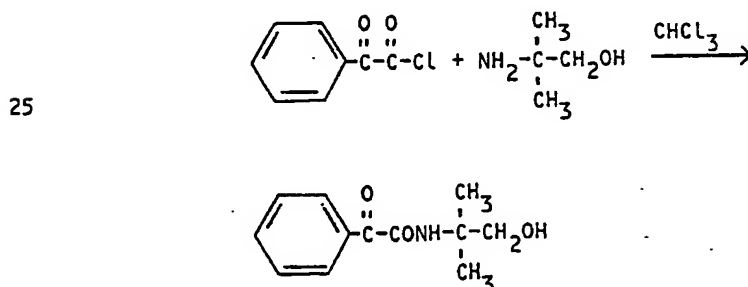
Première étape

On transforme l'acide α -oxo-phénylacétique en chlorure d'acide correspondant au moyen du chlorure de thionyle. La réaction est illustrée par l'équation suivante :



Deuxième étape

On fait réagir l'amino-2-méthyl-2-propanol avec le chlorure d' α -oxo-phénylacétyle obtenu dans l'étape précédente,
20 dans des solvants tels que chloroforme, acétone, DMF, pyridine, pour obtenir le N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)- α -oxo-phényl-acétamide, selon l'équation suivante :



Troisième étape

Par réduction du N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)- α -oxo-phénylacétamide obtenu dans la deuxième étape, par LiAlH_4 dans les solvants appropriés et la quantité exacte indiquée ci-dessous, on réduit le groupe cétonique en alcool et, de même, le groupe amide en amine et on obtient ainsi le N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-amino-2-phényl-1-éthanol sous forme de base libre que l'on peut, si on le désire, transformer en sel par réaction avec des acides minéraux ou organiques. Lorsque le composé se trouve sous forme de sel, on peut aussi, si on le désire, libérer la base, suivant les techniques habituelles.

Dans les dessins annexés, la figure 1 représente le spectre IR du produit de l'invention, sous forme du chlorhydrate, et la figure 2 représente le spectre RMN du produit de l'invention sous forme du chlorhydrate.

L'exemple suivant illustre l'invention sans toutefois en limiter la portée.

ExemplePremière étape. Formation du chlorure d' α -oxo-phénylacétyle.

Dans un ballon tricol de 1 l muni d'une ampoule à brome, d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'un bain, on met en suspension 30 g (0,2 mol) d'acide α -oxo-phénylacétique dans 250 ml de benzène anhydre. On ajoute très lentement, en agitant, 144 ml (2 mol) de SOCl_2 . Lorsque l'addition du chlorure de thionyle est terminée, on maintient au reflux pendant 3-4 h jusqu'à réaction complète, qui se manifeste par l'absence de dégagement gazeux. Ensuite, on concentre la masse réactionnelle dans un évaporateur rotatif et on ajoute au concentré 100 ml de benzène, on concentre à nouveau, en répétant la même opération, afin d'éliminer l'excès de chlorure de thionyle. Dans cette première étape, on obtient 32 g du chlorure d'acide correspondant. On peut utiliser directement le résidu brut finalement obtenu dans le processus de condensation de l'étape suivante.

Deuxième étape. Condensation. Formation du N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)- α -oxo-phénylacétamide.

Dans un ballon tricol de 1 l muni d'un thermomètre,

d'un agitateur, d'un réfrigérant et d'un bain, on dissout 9 g (0,1 mol) d' amino-2-méthyl-2-propanol dans 200 ml de chloroforme, on refroidit la solution à 0-5°C et on ajoute très lentement une solution de 24 g (0,12 mol) de chlorure d'α-oxo-phénylacétyle dans 100 ml de chloroforme. On doit veiller pendant l'addition à ce que la température ne dépasse pas 10°C. Lorsque tout le chlorure d'acide a été ajouté, on maintient au reflux pendant 2 h; on contrôle la réaction par chromatographie sur couche mince. Enfin, on concentre la masse réactionnelle à siccité et on obtient ainsi une huile que l'on lave à l'éther. On cristallise dans un mélange éthanol/éther, et on obtient 19 g de N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-α-oxo-phénylacétamide.

Troisième étape. Obtention du N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-amino-2-phényl-1-éthanol.

Dans un ballon tricol de 1 l muni d'un agitateur magnétique, d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome, d'un thermomètre et d'un bain, on introduit 200 ml de tétrahydrofurane (THF) sec et exempt de peroxydes, et 9,1 g (0,24 mol) de $AlLiH_4$ finement pulvérisé. On ajoute lentement goutte à goutte par l'ampoule à brome une solution de 17,7 g (0,08 mol) de N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-α-oxo-phénylacétamide dans 100 ml de THF, en agitant fortement. Lorsque l'addition de l'amide est terminée, on maintient l'agitation pendant 1 h à température ambiante, suivie de 2-3 h de reflux. Enfin, on refroidit la masse réactionnelle, on ajoute avec précaution 40 ml d'acétate d'éthyle, puis 100 ml de solution aqueuse de NaOH à 10 %. On continue à agiter le précipité pendant 30 min, on filtre et on concentre la solution jusqu'à siccité dans un évaporateur rotatif. Le produit huileux qui en résulte est baigné dans de l'éthanol froid, donnant ainsi le N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-amino-2-phényl-1-éthanol, avec un rendement de 80 %. On met la base filtrée et sèche en suspension dans l'alcool absolu et on y fait passer du gaz HCl pour former le chlorhydrate. On recristallise le produit dans un mélange alcool absolu/éther.

Les caractéristiques du composé obtenu dans cet exemple sont les suivantes :
Point de fusion : 129-130°C

Chromatographie sur couche mince :

- Eluant butanol/acide acétique/eau : 4:1:5

Rf 0,47

- Eluant chloroforme/méthanol : 10:2

5

Rf 0,17

Analyse élémentaire :	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
calculé pour $C_{12}H_{19}NO_2 \cdot HCl$	58,63	8,21	5,70	14,43
trouvé	58,60	8,23	5,6	14,49

10 Spectre d'absorption dans l'ultra-violet :

$$\lambda_{m_1} = 205 \pm 2 \text{ nm} \quad E_1^{1\%} = 335$$

$$C = 0,892 \text{ mg/100 ml}$$

$$\lambda_{m_2} = 191 \pm 2 \text{ nm} \quad E_1^{1\%} = 751$$

Spectre d'absorption dans l'infrarouge : voir figure 1.

15 Spectre de RMN : voir figure 2.

Le produit selon la présente invention n'a été décrit antérieurement dans aucune publication. Les expériences réalisées en laboratoire ont démontré l'action anti-inflammatoire de ce produit, tant par voie orale qu'en application topique. Dans le but d'évaluer son intérêt thérapeutique, on a déterminé ses propriétés pharmacologiques en comparaison avec d'autres médicaments bien connus. Les études ont été réalisées avec le produit sous forme de chlorhydrate, ci-après dénommé EL-508.

25

Le tableau I ci-dessous montre l'activité anti-inflammatoire par voie orale contre différents oedèmes expérimentaux aigus induits chez le rat par différents agents phlogogènes. L'activité est indiquée par la DE_{50} , c'est-à-dire la dose qui produit une inhibition de 50 % de l'oedème.

TABLEAU IActivité dans les oedèmes expérimentaux

DE ₅₀ mg/kg	Carragé- nine	Kaolin	Ovalbu- mine	Formal- déhyde à 2%	Abcès à la carragénine
EL-508	29,8	44,9	16,7	21,7	9,4
Phénylbutazone	200	-	Inactive	-	80

On a également montré que le produit est plus actif que les médicaments de référence sur des péritonites expérimentales induites par la carragénine et la formaline, après l'administration orale des mêmes doses pour chacun d'entre eux, 100 mg/kg p.o.

Le tableau II ci-dessous rapporte les résultats comparatifs de cette expérience exprimés en pourcentages d'inhibition.

TABLEAU IIInhibition relative des péritonites par voie orale

	Carragénine	Formaldéhyde à 1,5%
EL-508	70,8 %	28,1 %
Oxyphenbutazone	58,8 %	7,5 %
Benzydamine HCl	31,3 %	15,6 %

On a également étudié l'activité anti-inflammatoire de l'EL-508 après son application locale en solution aqueuse ou alcoolique à 6 %, dans des processus expérimentaux aigus. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau III ci-dessous, en comparaison avec le chlorhydrate de benzydamine comme produit de référence.

TABLEAU IIIInhibition relative des oedèmes en application locale

	Carragénine	Ovalbumine	Kaolin	Huile de croton
EL-508	48 %	40,6 %	47,5 %	30 %
Benzydamine HCl	7 %	42,0 %	0	44 %

On a démontré que l'EL-508 en solution possède en application locale un effet stabilisant sur la perméabilité vasculaire, diminuant sensiblement de 50 % l'extravasation induite soit par le xylène, soit par le chloroforme. Dans ces expériences, le chlorhydrate de benzydamine est resté sans effet.

Les solutions aqueuses du produit ont été parfaitement tolérées, aussi bien sur la peau que sur les muqueuses conjonctive et vaginale, après plusieurs applications.

On donne dans le tableau IV ci-dessous les DL_{50} de l'EL-508 par différentes voies et sur différentes espèces animales.

TABLEAU IV

TOXICITE

Espèce	Voie d'administration	DL_{50} mg/kg
Souris	p.o.	1025
	i.v.	79
	i.p.	295
Rat	p.o.	2080
	i.v.	80
	i.p.	350

Les études de toxicité chronique réalisées sur des chats et des chiens, pendant 6 mois, à des doses journalières atteignant 100 mg/kg, p.o., n'ont révélé aucun effet indésirable imputable au produit.

L'EL-508 s'est toujours avéré être un médicament qui agit intensément sur les réponses primaires des phénomènes inflammatoires. En raison de sa faible toxicité aiguë et chronique, les indices thérapeutiques sont très supérieurs, dans les différents modèles expérimentaux, à ceux des produits de référence utilisés, et il en résulte que l'EL-508 offre un potentiel d'applications thérapeutiques très étendues.

En tant que médicament, le composé selon cette invention et ses sels peuvent être administrés par voie orale et topique soit seuls, soit sous forme de compositions pharmaceutiques

appropriées, telles que comprimés, capsules, poudres, solutions, aérosols, pommades et autres.

Les préparations pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale peuvent contenir, outre la substance active, un ou plusieurs excipients acceptables du point de vue pharmaceutique.

Les formes pharmaceutiques destinées à l'application locale peuvent être préparées de manière classique et peuvent contenir, outre le principe actif, des solvants, solubilisants, agents dispersants, agents conservateurs, aromatisants, etc.

Exemples de compositions pharmaceutiques

a) Comprimés à 5 mg préparés de manière classique

Composition :

Chlorhydrate de N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-

15	amino-2-phényl-1-éthanol.....	100 mg
	Amidon de maïs.....	100 mg
	Cellulose microcristalline.....	60 mg
	Talc.....	10 mg
	Stéarate de magnésium.....	5 mg

20 Indications : Processus inflammatoires aigus en gynécologie, ophtalmologie, urologie, pédiatrie, etc.. Processus inflammatoires et tuméfactions post-traumatiques et post-opératoires ; en médecine sportive et médecine du travail ; traumatismes articulaires, osseux et des

25 régions tendres.

Posologie : 1 comprimé de 100 mg, 2 ou 3 fois par jour.

b) Solution pour aérosol par voie locale

Composition :

Chlorhydrate de N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-

30	amino-2-phényl-1-éthanol.....	4 g
	Propylèneglycol.....	2,5 g
	Aromatisants.....	q.s.
	Alcool éthylique.....	qsp 25 ml
	Gaz propulseur.....	15 ml

Indications : Processus inflammatoires et traumatiques dus à des fractures osseuses, distorsions, contusions et luxations. Tendinite et ténosynovite. Coadjuvant local du traitement des inflammations musculaires et lumbagos.

5 Posologie : 2 à 4 applications par jour, couvrant la zone blessée.

c) Solution vaginale à 0,2 % (application directe)

Composition :

Chlorhydrate de N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-	
amino-2-phényl-1-éthanol.....	0,2 g
10 Propylèneglycol.....	10 g
Conservateurs.....	q.s.
Aromatisants.....	q.s.
Eau.....	qsp 100 ml

15 Indications : Leucorrhées, vaginite, vulvovaginite, cervico-vaginite, cervicite, dans tous les cas non spécifiques ou d'étiologie mixte.

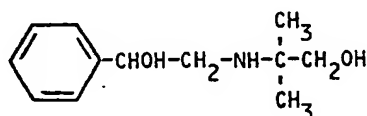
Posologie : 1 application intravaginale (10-20 ml) toutes les 12 heures.

20 Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art peut y apporter diverses modifications et divers changements sans toutefois s'écarter du cadre et de l'esprit de l'invention.

R E V E N D I C A T I O N S

1. Nouveau dérivé d'aminoéthanol, caractérisé en ce qu'il consiste en N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-amino-2-phényl-1-éthanol de formule développée suivante :

5



2. Procédé pour la préparation du composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les trois étapes suivantes :

10 a) réaction de l'acide α -oxo-phénylacétique avec le chlorure de thionyle en solution benzénique anhydre avec maintien du reflux pendant 3-4 h; après la fin de la réaction, concentration de la masse réactionnelle, lavage 2 fois par le benzène et concentration à siccité pour éliminer l'excès de réactif, pour obtenir comme résidu
15 le chlorure d' α -oxo-phénylacétyl brut qui peut être utilisé directement dans la deuxième étape;

b) réaction de l'amino-2-méthyl-2-propanol, préalablement dissous dans le chloroforme et refroidi à 0-5°C, avec le chlorure d' α -oxo-phénylacétyl en solution dans le chloroforme, cette solution
20 étant ajoutée très lentement afin que la température ne dépasse pas 10°C; après la fin de cette opération, chauffage au reflux pendant 2 h, concentration de la masse réactionnelle et lavage à l'éther, puis recristallisation dans un mélange éther/alcool, pour donner le N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)- α -oxo-phénylacétamide;

25 c) réduction de l'amide obtenu dans l'étape antérieure dans le tétrahydrofurane par LiAlH_4 , en quantité trois fois supérieure au nombre de moles d'amide utilisées; agitation de la masse réactionnelle pendant 1 h à la température ambiante suivie de reflux pendant 2-3 h; addition d'acétate
30 d'éthyle et d'une solution aqueuse de NaOH à 10%; filtration du

précipité volumineux ainsi formé, concentration de la solution dans un évaporateur rotatif, enfin traitement de l'huile obtenue par l'alcool froid pour obtenir le N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-amino-2-phényl-1-éthanol sous forme de base.

- 5 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le composé obtenu est transformé en ses sels, par réaction avec des acides organiques ou minéraux.
4. Nouveau médicament, caractérisé en ce qu'il contient comme principe actif le N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-amino-2-phényl-1-éthanol selon la revendication 1.
- 10 5. Médicament utile notamment comme anti-inflammatoire, caractérisé en ce qu'il contient comme principe actif le N-(hydroxy-2-diméthyl-1,1-éthyl)-amino-2-phényl-1-éthanol sous forme de base libre ou sous forme de sel acceptable du point de vue pharmaceutique.
- 15 6. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient le principe actif défini à la revendication 5, associé à des excipients et autres agents acceptables du point de vue pharmaceutique.

2573071

1/1

Fig. 1

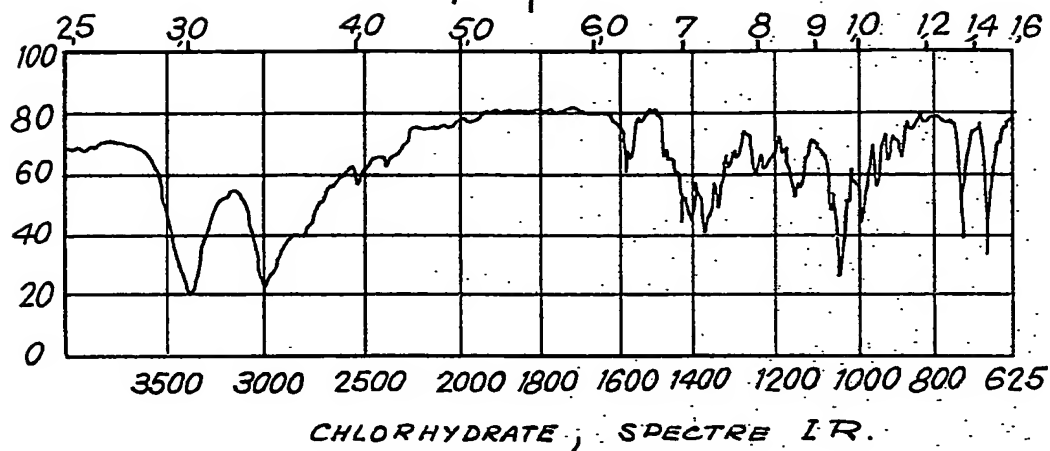


Fig. 2

